

从静配工作中浅谈抗肿瘤药物的合理应用

陈 娴(福建省厦门大学附属第一医院药学部 厦门 361000)

摘要: 因饮食、环境因素,我国肿瘤发病率逐年上升,抗肿瘤药物的使用量也逐年提升,由于抗肿瘤药物特殊的理化特性,较大的毒性及不良反应,较为昂贵的价格。因此抗肿瘤药物在静配中心(PIVAs)集中配置时,审方药师应该严格审核抗肿瘤药物处方,对合理用药进行把关。才能使患者最大获益。

关键词: 肿瘤; 抗肿瘤药; 静配中心; 合理用药

中图分类号: R969.3 文献标识码: B 文章编号: 1006-3765(2017)-04-0957-0216-02

肿瘤是机体在各种致癌因素长时间作用下,组织细胞在基因水平上失去对生长的正常调控,导致其克隆性异常增生而形成的新生物。一般将肿瘤分为良性和恶性两大类。一般人们所说的“癌症”习惯上泛指所有恶性肿瘤。

肿瘤的治疗分为:①手术治疗;②化学治疗;③放射线治疗;④靶向治疗;⑤免疫疗法;⑥中医中药治疗。

化疗的主要药物是抗肿瘤药物。抗肿瘤药是可制肿瘤细胞生长,对抗和治疗恶性肿瘤的药物。

过去的药理学曾把抗肿瘤药依据其性质和来源分为 6 类,即烷化剂、抗代谢药物、抗生素、植物药、激素和杂类。但以上分类不能代表药物的作用机制,来源相同的药物可能作用机制完全不同。所以,目前多根据其作用机制分为以下 4 类:细胞毒类药、改变机体激素平衡而抑制肿瘤的药物(激素类)、生物反应调节药、单克隆抗体^[1]。

抗肿瘤药物需要合理应用,因为药物本身毒性大,可能引起严重不良反应。部分药物对溶媒、滴速、给药途径、储存等方面都有特殊要求,因此必须对药物有较深的了解,包括药代动力学特点、药物之间的相互作用,是否有器官特异性毒性,此外需预防和谨慎观察过敏反应。而目前大部分的抗肿瘤药物均在静配药物配置中心(PIVAs)中进行集中配置,这就要求静配中心的药师对抗肿瘤药物的合理使用进行把关,将因不合理用药给患者带来的伤害降到最低,本人现在就结合静配工作浅谈抗肿瘤药物的合理使用。

当临床医生开具抗肿瘤药物医嘱发送至静配时,静配中心的审方药师,需对方处进行审核,并对整个配置、物流过程进行控制,方能实现合理应用。

1 审核处方的安全性

①如顺铂可加重异环磷酰胺的骨髓抑制、神经毒性和肾毒性,加重蛋白尿;②多柔比星与环磷酰胺、丝裂霉素、米托恩醌、高三尖杉酯碱合用会增加心脏毒性;③硫酸长春新碱与含铂的抗肿瘤剂合用会增强第 8 对脑神经障碍,与 L-天冬酰胺酶合用会增强神经系统及血液系统的障碍,与异烟肼合用可加重神经系统毒性;④阿霉素与阿糖胞苷合用可致坏死性肠炎;⑤阿霉素与环磷酰胺合用增加膀胱损害;⑥奈达铂与氨基糖苷类及盐酸万古霉素合用时,会对肾功能和听觉器官的损害增加;⑦奥沙利铂与伊立替康合用会产生胆碱能综合征等^[2]。⑧为预防或治疗抗肿瘤药物引起的恶心呕吐,应在抗肿瘤药物之前使用昂丹司琼类止吐药。

2 审查溶媒选用的适宜性

如酒石酸长春瑞滨、硫酸长春新碱、盐酸吉西他滨、羟基喜树碱、依托泊苷、替尼泊苷、奈达铂,只适合用 0.9% NaCl 溶解;奥沙利铂、卡铂、吡柔比星、多柔比星脂质体、紫杉醇脂质体只能用 5% GS 稀释;而多西他赛只能用它配套的溶媒溶解等。顺铂的水溶液不稳定,易聚合成高聚物,毒性增加,但此高聚物于生理盐水中不稳定,又解聚成顺铂。故顺铂应用生理盐水溶解以降低毒性。氯化钠注射液能促使洛铂降解,因此洛铂只能用葡萄糖注射液稀释。

3 审查是否有配伍禁忌

如氟尿嘧啶与阿糖胞苷有拮抗作用;丝裂霉素与 V_{B1} 、 V_{B6} 、 V_C 合用会降低疗效;谷氨酸钠会降低长春新碱的疗效;替加弗呈碱性且含碳酸盐,与含钙、镁离子及酸性较强的药物输液有配伍禁忌;奥沙利铂不能与碱性药物配伍;柔红霉素与肝素、酸及碱性药物有配伍禁忌,表阿霉素与肝素、头孢菌素药物有配伍禁忌等^[3]。

4 注射途径的适应性审核

氟尿嘧啶能生成神经毒性代谢产物氟代柠檬酸而导致脑瘫,故不能作鞘内注射。阿糖胞苷自带溶剂含有苯甲醇,当本品用于鞘内注射时,不应用自带溶剂溶解,而应该用生理盐水或灭菌注射用水溶解。培美曲塞二钠仅可用于静脉滴注。曲妥珠单抗、贝伐珠单抗不可静脉推注。柔红霉素应避免肌肉注射及鞘内注射。

5 审核药物联合应用的给药顺序

①紫杉醇或多西他赛与顺铂等铂类药物合用,先用顺铂等铂类药物可使紫杉醇或多西他赛的清除率明显降低,引发紫杉醇或多西他赛的剂量限制性毒性,故应先用紫杉醇或多西他赛再用顺铂等铂类药物,降低骨髓抑制的危害。②在表柔比星给药前使用紫杉醇类药物会引起表柔比星药物原形及代谢物血药浓度升高,先给表柔比星则对其药代动力学没有影响;③当奥沙利铂与 5-氟尿嘧啶合用时,奥沙利铂应先于 5-氟尿嘧啶使用;④当硫酸长春新碱与甲氨蝶呤合用时,应先用长春新碱,它可阻止甲氨蝶呤从细胞内渗出,提高甲氨蝶呤的细胞内浓度。⑤甲氨蝶呤大剂量疗法时,应于 2~6h 后应用亚叶酸钙,并补充电解质、水分及碳酸氢钠,使尿量保持每日在 3000mL 以上,并保持碱性。⑥丝裂霉素与维生素 C、 B_6 等配伍静脉应用时,疗效显著下降。⑦门冬酰胺酶与甲氨蝶呤合用时,可通过抑制细胞复制作用而阻断甲氨蝶呤的抗肿瘤作

用。有研究表明门冬酰胺酶在甲氨蝶呤 9~10 日前或甲氨蝶呤 24h 应用,可避免产生抑制甲氨蝶呤的抗肿瘤作用,并可减少甲氨蝶呤的胃肠道及血液系统的不良反应。⑧先给予亚叶酸钙,再给予氟尿嘧啶能增强疗效。⑨甲氨蝶呤与氟尿嘧啶合用时应先应用甲氨蝶呤 4~6h 后再给予氟尿嘧啶。

6 注意毒性或不良反应的处理

①环磷酰胺、异环磷酰胺可导致膀胱炎等泌尿道毒性,可搭配尿路保护剂美司钠及适当水化。②顺铂等铂类有肾毒性,使用前应注意水化。③应用培美曲塞二钠的患者应该同时应用叶酸及维生素 B₁₂,可减少治疗相关的血液学毒性和胃肠道毒性。④蒽环类抗肿瘤抗生素可引起心肌毒性,通常于使用蒽环类抗肿瘤抗生素前 30min 使用右丙亚胺。右丙亚胺的剂量通常为蒽环类抗肿瘤抗生素剂量的 10 倍。⑤伊立替康代谢产物在尿中易形成结晶,引起肾脏损害,用药期间应注意水化并碱化尿液。⑥为预防过敏反应,在紫杉醇或多西他赛用药前必须给予预防用药,前 12h 及 6h 分别口服地塞米松 10mg,30min 前口服或肌内注射苯海拉明 50mg,静脉注射 H₂ 受体拮抗剂西咪替丁 300mg 或雷尼替丁 50mg。并于输注开始的 15min 内密切观察过敏反应。⑦奥沙利铂有神经毒性,遇冷加重,故滴注时应注意保暖,避免吃冷食,禁用冰水漱口。⑧曲妥珠单抗、利妥昔单抗可能引起过敏反应,表现为发热、头痛、寒战等,故应于给药前 30min 给予对乙酰氨基酚和苯海拉明。滴注开始时应当缓慢,并密切观察过敏反应。目前本院临床对于易发生过敏的紫杉醇、利妥昔单抗之类的药物的做法是:给药之前先做抗过敏预处理,并将紫杉醇、利妥昔单抗分为小剂量、大剂量两袋药,先滴注小剂量,密切观察过敏反应,如无过敏,再配置并滴注大剂量。以最大限度保护患者的安全及经济利益。⑨贝伐珠单抗可引起过敏反应及高血压,用药前可给予苯海拉明预防过敏。为预防高血压,服用高血压药物的患者可于用药前 12h 适当调整抗高血压药物。⑩在输入刺激性大、浓度高的药物时,可使用 2% 山莨菪碱外敷局部静脉,扩张局部浅表血管后再给药,减轻药物对血管的刺激。发生化疗药物外渗时,应立即停止注射或更换注射部位,并根据药物理化性质、渗漏损伤程度及个体差异,适当选择热敷、冷敷或拮抗药注射等处理措施。消除组织水肿,消除药物对细胞的毒性作用。应用局部封闭,可阻止化疗药

物扩散并起到止痛、消炎的作用,临床上多用普鲁卡因、地塞米松。因普鲁卡因有麻醉止痛、减少炎症渗出和促进组织修复的作用;地塞米松具有稳定生物膜、减少炎症物质释放、提高组织耐受性和特异性抗炎作用。⑪应用培美曲塞二钠时,未预服用皮质类固醇药物的患者,皮疹发生率较高,可给予地塞米松。为了减少毒性反应应用培美曲塞二钠时应补充叶酸。

7 注意抗肿瘤药物溶解后的保存时间

环磷酰胺在水溶液中不稳定,应该于 2~3h 内用完,卡莫司汀对热极不稳定,应置于冰箱保存,运送时需置于冰盒中,阿糖胞苷用自带含有苯甲醇的溶剂溶解时在室温可保存 2d,于冰箱内可保存 7d,吉西他滨可在室温下保存 24h。氟达拉滨可保存 8h,培美曲塞二钠于 24h 内保持稳定。丝裂霉素溶解后仅能保存 4~6h。柔红霉素水溶液可于室温下保存 3 周,伊立替康于室温下保存 12h,冰箱中保存 24h。西妥昔单抗于冰箱中可保存 12h,室温可保存 8h。卡铂溶解后应在 8h 内用完。洛铂溶解后应于 4h 内应用。吡柔比星溶解后在室温下放置不得超过 6h。保存时间短的药物,应该当在临物流配配送前进行配置,避免因放置时间长而失效或产生毒性。

8 注意避光

药物如顺铂、奥沙利铂、依托泊苷、达卡巴嗪、长春地辛、长春瑞滨、卡铂、伊立替康、氟达拉滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、甲氨蝶呤、米托蒽醌等对光敏感,在光照下易分解,导致毒性增大,疗效降低,因此需注意避光。在工作中发现顺铂注射液在光照下会发生光水合反应和光氧化还原反应,色泽加深,最终析出金属铂,避光是保证顺铂注射液稳定的最有效的手段^[4]。在物流配送过程中应注意避光及提醒临床在使用过程中注意避光。

参考文献

- (1)《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集·化学药品与生物制品卷(M). 北京:2010,1:554.
- (2) [3] 宋晴. 浅谈细胞毒性药物在 PIVAS 调配的管理经验(J). 中国医药指南 2015,11,13:294.
- (4) 谢峰. 静脉药物调配中心(PIVAs) 细胞毒性药物的质量控制及安全防护(J). 中国医院药学杂志 2015,9(35):1704.

1 例成人破伤风患者的临床药学监护

王欣然(广州新海医院药剂科 广州 510300)

摘要:破伤风杆菌广泛存在于环境中,外伤可导致其感染,如不及时救助病死率较高,临床药师参与了一例破伤风患者的药物治疗,从药学角度出发,在镇静、中和破伤风毒素、抗厌氧菌及营养支持等各方面给予药学监护,患者获得成功治愈。

关键词:破伤风;药物治疗;药学监护

中图分类号:R969.3 文献标识码:B 文章编号:1006-3765(2017)04-0215-0217-03